

Rola preparatu złożonego rozuwastatyny i walsartanu w kontroli czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

Role of fixed-dose combination rosuvastatin and valsartan pill in cardiovascular risk factors control

Anna Szyndler

Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Wspólnym mianownikiem większości chorób układu sercowo naczyniowego, najczęstszej przyczyny zgonów na świecie, jest miażdżyca. Współwystępowanie różnych czynników ryzyka, między innymi nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, cukrzycy, otyłości czy palenia tytoniu, może znacznie nasilać procesy patologiczne w ścianie naczyń i przyspieszać rozwój zmian. Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii (*lipitension*) jest zjawiskiem niezwykle częstym. Odpowiednia kontrola obu tych czynników jest możliwa dzięki zastosowaniu skutecznych i bezpiecznych leków hipotensyjnych i statyn. W czasie przyjmowania preparatu złożonego (walsartan/rozuwastatyna) obserwuje się poprawę kontroli ciśnienia tętniczego i parametrów lipidowych przekraczającą uzyskiwaną w przypadku stosowaniu tych leków w monoterapii. Zarówno walsartan, jak i rozuwastatyna są lekami o udowodnionej skuteczności wpływającymi nie tylko na wartości ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów, ale również oddziałującymi na mechanizmy leżące u podstaw procesów miażdżycowych w ścianie naczyń (reakcja zapalna, dysfunkcja śródbłonna). Oba leki wykazują

dobrą tolerancję oraz niskie ryzyko działań niepożądanych w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.

Stosowanie walsartanu z rozuwastatyną w postaci preparatu złożonego nie tylko pozwala zwiększyć stopień przestrzegania zaleceń lekarskich, a także — dzięki równoczesnemu rozpoczęciu terapii — zwiększa jej akceptację. Należy podkreślić konieczność kontynuowania działań zmierzających do zwiększenia wykrywalności oraz skuteczności leczenia zarówno nadciśnienia tętniczego, jak i dyslipidemii.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 383–388

Słowa kluczowe: dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, statyny, czynniki ryzyka

ABSTRACT

Atherosclerosis is the common mechanism for the most of the cardiovascular diseases, which are the main reason for mortality worldwide. Coexistence of different risk factors like hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, obesity or smoking may significantly enhance the pathological processes in the arterial wall. Coexistence of hypertension and dyslipidaemia (called 'lipitension')

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Szyndler
Klinika Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul Dębinki 7c, 80–952
e-mail: anna@gumed.edu.pl

is a very common finding. The adequate control of both of those risk factors is possible with hypotensive drugs and statins that are effective and safe. The fixed dose combination drug (valsartan/rosuvastatin) promotes control of blood pressure and lipid levels, that is better than achieved on monotherapy. Both valsartan and rosuvastatin are well recognized in terms of efficacy and safety, improving not only risk factors control but also positively influencing the main mechanisms of atherosclerosis (inflammation, endothelial dysfunction). Both drugs are well tolerated and have low incidence of side effects both in monotherapy and combination.

Fixed dose combination of rosuvastatin with valsartan allows not only better control of blood pressure and lipid level, but also helps to improve the patients' compliance and therapy acceptance, thanks to simultaneous therapy initiation. It is important to underline the need for continuation of efforts aiming at increase of hypertension and dyslipidaemia detection and therapy effectiveness.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (6), 383–388

Key words: *dyslipidemia, hypertension, statins, risk factors*

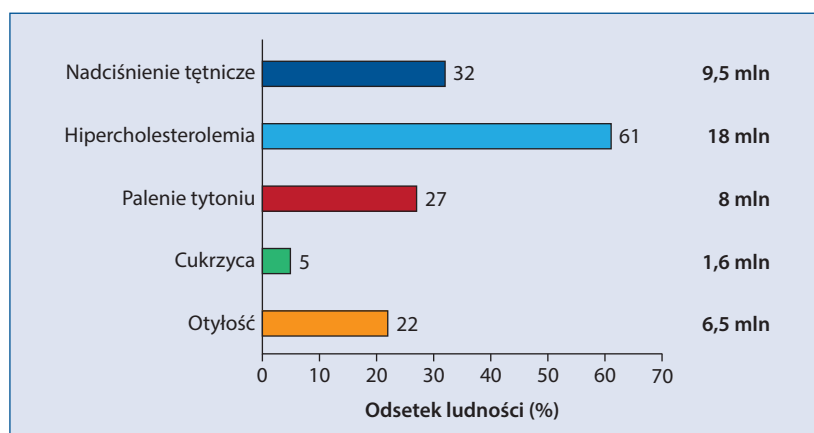
WPROWADZENIE

Wspólnym mianownikiem większości chorób układu sercowo-naczyniowego, najczęstszej przyczyny zgonów na świecie, jest miażdżycza. Różne stadia rozwoju miażdżycy zależą od stresu oksydacyjnego, upośledzenia funkcji śródbłonna oraz reakcji zapalnej. Niezależną przyczyną wszystkich tych stanów może być zarówno nadciśnienie tętnicze, jak i dyslipidemia. Współwystępowanie różnych czynników ryzyka, między innymi nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, cukrzycy, otyłości czy palenia tytoniu, może znacznie nasilać procesy patologiczne w ścianie naczynia i przyspieszać rozwój miażdżycy.

Większość czynników ryzyka może podlegać daleko idącej modyfikacji, jednak mimo to częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego na świecie stale się zwiększa. Wydaje się, że główną przyczyną tego stanu jest niedostateczna kontrola poszczególnych czynników ryzyka.

WYSTĘPOWANIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO I DYSLIPIDEMII

Na nadciśnienie w Polsce choruje około 1/3 dorosłych Polaków. Według



Rycina 1. Rozpowszechnienie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji polskiej według badania NATPOL 2011 (dane niepublikowane)

badania NATPOL 2011 (ryc. 1) częstość występowania dyslipidemii w Polsce przewyższa łącznie częstość palenia tytoniu i występowania nadciśnienia tętniczego i wynosi 61%, nie zmieniając się od 2002 roku (poprzednia edycja badania NATPOL). U około 50% pacjentów z nadciśnieniem tętniczym występuje również dyslipidemia, dlatego od pewnego czasu w piśmiennictwie pojawia się termin 'lipitension' — sugerujący współwystępowanie i synergistyczny niekorzystny wpływ na rokowanie pacjentów [1].

O ile skuteczność leczenia nadciśnienia w Polsce systematycznie się zwiększa z 12% do 26% według bada-

nia NATPOL 2002 i 2011 roku, o tyle skuteczność leczenia dyslipidemii pozostaje zatrważająco niska.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku [2] wskazuje się na celowość jak najwcześniejszego rozpoczęcia terapii hipolipemizującej u chorych obciążonych wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od wartości ciśnienia tętniczego. Natomiast wśród chorych z nadciśnieniem już umiarkowany poziom ryzyka z towarzyszącym podwyższeniem stężenia cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (LDL, *low-density lipopro-*

tein) jest wskazaniem do terapii. Celem takiego postępowania jest zmniejszenie zagrożenia wynikającego z nakładania się czynników ryzyka.

W dużym obserwacyjnym, przekrojowym badaniu DYSIS (*Results of the Dyslipidemia International Study*), którego celem była ocena rzeczywistej kontroli wartości lipidów wśród pacjentów leczonych z powodu dyslipidemii, między innymi w krajach nadbałtyckich, wykazano, że w całej badanej populacji stężenie cholesterolu frakcji LDL poniżej zakładanej wartości docelowej osiąga niecałe 20% osób. Przy podziale badanych na grupy ryzyka zaobserwowano, że 86,5% w grupie pacjentów obciążonych bardzo wysokim ryzykiem, 79,5% obciążonych wysokim ryzykiem oraz 62,7% w grupie cechującej się ryzykiem umiarkowanym nie osiąga celów terapeutycznych mimo stosowania leczenia hipolipemizującego. Co więcej, dowiedziono, że współwystępowanie nadciśnienia tętniczego jest niezależnym czynnikiem ryzyka złożonej dyslipidemii (niskie stężenie lipoprotein o wysokiej gęstości [HDL, *high-density lipoprotein*], wysokie wartości LDL oraz triglicerydów [TG]; iloraz szans [OR, *odds ratio*] 2,43, 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 1,16–5,10) [3].

Również wyniki serii badań EUROASPIRE (*European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events*), w których oceniano jakość prewencji wtórnej u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową (po zawale serca, pomostowaniu naczyń wieńcowych, interwencjach wewnątrznaczyniowych itp.), ujawniły, że u ponad 80% chorych występują podwyższone wartości cholesterolu. Co więcej, mimo wzrostu częstości stosowania terapii hipolipemizującej (85%) w kolejnych edycjach badania skuteczność osiągnięcia wartości docelowych cholesterolu

frakcji LDL w prewencji wtórnej była bardzo niska (50% badanych osiągało cel terapeutyczny) [4].

MECHANIZMY ODPOWIEDZIALNE ZA ROZWÓJ MIAŻDŻYCY

Współistnienie niezależnych czynników ryzyka rozwoju i progresji miażdżycy nie tylko zwiększa prawdopodobieństwo jej wystąpienia, ale ją nasila w sposób synergistyczny. Istnienie takiego zjawiska potwierdzono w obserwacjach populacji Framingham, jak również populacji europejskiej biorącej udział w opracowywaniu tablic ryzyka HeartSCORE [5].

Miażdżycą jest postępującą wieloczynnikową chorobą zapalną powodującą powstawanie złożeń lipidowych w śródbłonku i błonie środkowej naczynia. Dokładny mechanizm powstawania blaszki miażdżycowej wciąż pozostaje nie do końca poznany, wiadomo jednak, że biorą w nim udział cytokiny prozapalne, a ich markerami są stężenie białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) czy wartość interleukiny 6. Wiadomo również, że stosowanie statyn, w tym w szczególności rozuwastatyny, powoduje obniżenie wartości CRP, co — niezależnie od stężenia cholesterolu frakcji LDL — wiąże się z redukcją ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych [6, 7]. Dysfunkcja śródbłonka, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia wpływają niezależnie na rozwój i progresję miażdżycy. Zaobserwowano również, że występowanie jednego z nich może prowokować rozwój kolejnych patologii, prowadząc do znacznego przyspieszenia procesów w ścianie naczyniowej. Fakt ten potwierdza występowanie zaburzeń gospodarki lipidowej u ponad połowy osób chorujących na nadciśnienie.

W badaniach eksperymentalnych z wykorzystaniem laboratoryj-

nych modeli nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii zaobserwowano, że ich współwystępowanie znacznie bardziej upośledza zdolności naczyń wieńcowych do rozkurczu pod wpływem bradykininy czy acetylocholino niż w przypadku występowania pojedynczego czynnika ryzyka. Również poziom stresu oksydacyjnego był znacznie wyższy w przypadku współistnienia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii w porównaniu z obecnością pojedynczych czynników ryzyka [8]. Co więcej, w przypadku występowania obu czynników ryzyka obserwuje się wyższe wartości śródbłonkowego czynnika wzrostu oraz metaloproteinaz, nasilających dysfunkcje śródbłonka.

Opisane zjawiska w drzewie naczyniowym mogą tłumaczyć zwiększenie częstości występowania incydentów wieńcowych u chorych ze współistniejącymi nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią [9].

STATYNY I SARTANY, KLASYCZNE LEKI — NOWE POŁĄCZENIE

Analiza skuteczności poszczególnych dostępnych na rynku statyn sugeruje, że rozuwastatyna — charakteryzująca się największą siłą hipolipemizującą oraz bardzo dobrą tolerancją, obok atorwastatyny — powinna być naturalnym wyborem [10]. Warto wspomnieć, że stopień obniżenia wartości cholesterolu frakcji LDL w przypadku stosowania rozuwastatyny wykazuje zależność liniową od dawki, co umożliwia precyzyjne dawkowanie zależnie do potrzeb pacjenta [11]. Charakteryzuje się również niewielkim odsetkiem działań niepożądanych oraz dużą skutecznością nawet bardzo niewielkich dawek. Dane z badań rynkowych potwierdzają duże zaufanie do rozuwastatyny — jest to obecnie jedna z najczęściej wy-

bieranych substancji z grupy leków obniżających stężenie cholesterolu, a jej udział w rynku stale się zwiększa. W najbliższym czasie na rynek polski zostanie wprowadzone, pierwsze w Europie, gotowe połączenie rozuwastatyny i walsartanu w jednej tabletkie (FDC, *fixed-dose combination*).

W dużych badaniach klinicznych wielokrotnie wykazywano skuteczność leków hipotensyjnych w zapobieganiu incydentom sercowo-naczyniowym. Wśród pięciu głównych grup leków sartany charakteryzują się wysoką skutecznością, dobrą tolerancją i jednym z najmniejszych odsetków działań niepożądanych. Celowym wydaje się zatem połączenie najskuteczniejszej statyny z jednym z leków najlepiej tolerowanych i najczęściej wybieranych z grupy leków hipotensyjnych (walsartan).

Oba składniki leku łączonego — walsartan i rozuwastatyna — są substancjami o wielokrotnie udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie działania.

W badaniu, w którym wpływ terapii preparatem złożonym z rozuwastatyny i walsartanu porównywano z wpływem monoterapii na skuteczność terapeutyczną w zakresie obniżenia ciśnienia tętniczego i kontroli stężenia cholesterolu frakcji LDL, wykazano, że stosowanie preparatu łączonego wiązało się z większą redukcją ciśnienia tętniczego niż stosowanie sartanu w monoterapii; podobny efekt obserwowano w zakresie obniżania wartości cholesterolu frakcji LDL (rozuwastatyna/walsartan *v.* rozuwastatyna) [12]. Co więcej, warto zauważyć, że w grupie przyjmującej preparat złożony po 8 tygodniach obserwacji aż 100% badanych osiągnęło zakładany cel terapeutyczny w zakresie cholesterolu frakcji LDL. Stwierdzano również ciągły

wzrost stopnia kontroli ciśnienia tętniczego w okresie badania.

Łączne stosowanie statyn i sartanów ma również korzystny wpływ na redukcję ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u chorych z wielochorobowością — wykazano, że to właśnie stosowanie statyn, w tym w połączeniu z sartanami, powoduje blisko 40-procentową redukcję ryzyka względnego incydentów sercowo-naczyniowych [13]. Ponadto u chorych z niewydolnością serca łączne stosowanie sartanu i statyny nie tylko zmniejsza nasilenie objawów niewydolności serca, lecz również powoduje poprawę frakcji wyrzutowej oraz obniżenie stężenia peptydu natriuretycznego typu B (BNP, *B-type natriuretic peptide*) [14].

Przesłanką do stosowania rozuwastatyny i walsartanu w jednej tabletkie jest ich skuteczność w leczeniu dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Oba leki charakteryzują się dobrą tolerancją oraz niskim ryzykiem działań niepożądanych również w terapii skojarzonej.

Żaden ze składników leku łączonego składającego się z rozuwastatyny z walsartanem nie wykazuje istotnych interakcji z innymi lekami. W czasie jednoczesnego stosowania nie obserwowano niekorzystnych działań farmakokinetycznych oraz farmakodynamicznych żadnej z substancji czynnych (walsartan/rozuwastatyna), co oznacza brak konieczności dostosowywania dawek jednego leku zależnie od stosowania drugiej substancji czynnej. Dlatego możliwe jest uzyskanie pełnych korzyści terapeutycznych obu leków.

REDUKCJA RYZYKA I KONTROLA CZYNNIKÓW RYZYKA

Według analiz przeprowadzonych przez Bandosza i wsp. [15] redukcja

natężenia czynników ryzyka mogłaby znacznie ograniczyć występowanie choroby wieńcowej. Dlatego tak ważna wydaje się równoczesna kontrola jak największej liczby czynników ryzyka. Należy wspomnieć o pracy dotyczącej równoległego obniżenia stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz skurczowego ciśnienia tętniczego. W toczącym się badaniu poświęconym wpływowi umiarkowanego długotrwałego obniżenia wartości cholesterolu frakcji LDL wraz z umiarkowanym obniżeniem skurczowego ciśnienia tętniczego na śmiertelność sercowo-naczyniową badacze stwierdzili ich niezależny i synergistyczny wpływ na śmiertelność. Obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL o każdy mmol/l łączy się z ponad 50-procentową redukcją ryzyka poważnych incydentów naczyniowych, a obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego o 10 mm Hg powoduje 44-procentową redukcję ryzyka. Co więcej, korzyści uzyskiwane przy jednoczesnym osiągnięciu celów znacznie przekraczają prostą sumę obniżenia ryzyka w przy kontroli obu tych czynników. W przypadku długotrwałego osiągnięcia nawet niewielkiego stopnia redukcji nasilenia czynników ryzyka możliwe jest uzyskanie bardzo istotnego zmniejszenia ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych. Potwierdzono również, że zapobieganie występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych może być znacznie skuteczniejsze w przypadkach stosowania długotrwałych interwencji, rozpoczynających się u młodych dorosłych [16].

PRZESTRZEGANIE ZALECIEŃ LEKARSKICH

Największym problemem w terapii stanów przewlekłych, szczególnie tych skąpoobjawowych, takich jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia,

jest regularne przestrzeganie zaleceń lekarskich. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) prawie połowa pacjentów nie stosuje się do schematu terapeutycznego zaproponowanego przez lekarza.

U wielu chorych nadciśnienie tętnicze i zaburzenia gospodarki lipidowej nie są zdiagnozowane lub skuteczność leczenia pozostaje niezadowalająca. Przyczyn takiego zjawiska można upatrywać zarówno w postępowaniu lekarskim, jak i w braku chęci i systematyczności w przestrzeganiu zaleceń lekarskich przez pacjentów. W badaniach służących ocenie stosowania się do zaleceń lekarskich przez pacjentów wykazano, że tylko 1 spośród 3 pacjentów po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii nadal przyjmował leki hipotensyjne i hipolipemizujące [17]. Czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo przestrzegania zaleceń było stosowanie uproszczonych schematów terapeutycznych. Wśród chorych, którzy jednocześnie rozpoczęli terapię hipolipemizującą oraz obniżającą ciśnienie tętnicze, największy odsetek osób stale przyjmujących leki po 6 miesiącach od włączenia terapii stanowili pacjenci, którzy przed włączeniem leczenia nie stosowali żadnych leków, w porównaniu z osobami przyjmującymi 2 lub więcej leków (41% v. 30% v. 20%) [18]. Wykazano również, że największe prawdopodobieństwo kontynuowania terapii wiązało się z włączeniem obu leków jednocześnie lub w niewielkim odstępie czasu, z obecnością choroby układu sercowo-naczyniowego, mniejszą liczbą przyjmowanych leków oraz większą liczbą wizyt lekarskich w ciągu roku. Zaobserwowano, że pacjenci rozpoczynający leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące tego samego dnia lub w odstępie najwyżej miesiąca o 34%

lepiej przestrzegają zaleceń lekarskich [17, 19], natomiast osoby, u których leki hipolipemizujące i hipotensyjne włączano w większym odstępie czasu, rzadziej w pełni przestrzegały schematu terapeutycznego [20].

Ze względu na korzystny wpływ równoczesnego rozpoczynania terapii na kontrolę nasilenia czynników ryzyka, przy jednocześnie zaobserwowanych słabszej motywacji i niskiej skuteczności leczenia hipolipemizującego, zasadne wydaje się rozpoczynanie terapii od preparatu łączonego rozuwastatyny z walsartanem. Obserwację taką może potwierdzać badanie Husseina i wsp. [21] z zastrzeżeniem, że największą poprawę przyjmowania zaleconych leków obserwowano u osób przyjmujących już wcześniej jedną tabletkę, w porównaniu z osobami w ogóle nieprzyjmującymi leków lub przyjmującymi więcej niż dwie tabletki. Można spekulować, że osoby przyzwyczajone do stosowania jednego leku po zastąpieniu go nowym preparatem łączonym nie muszą zmieniać ukształtowanego już nawyku.

SPOSOBY POPRAWY PRZESTRZEGANIA ZALECEŃ LEKARSKICH

Jedną z bardziej efektywnych metod zwiększenia skuteczności leczenia jest zmniejszenie liczby przyjmowanych przez pacjenta tabletek. Uproszczenie schematu leczenia, w licznych badaniach i metaanalizach, wiązało się ze znaczną poprawą przestrzegania zaleceń lekarskich niezależnie od grupy stosowanych leków [22]. Szczególnie wyraźnie różnice były widoczne między pacjentami stosującymi leki raz na dobę w porównaniu z ich stosowaniem trzy czy cztery razy dziennie. Zaobserwowano również, że mniejsza liczba dawek leków przyjmowanych przez pacjentów w ciągu

dnia wiązała się nie tylko z poprawą współpracy, lecz również ze zwiększeniem skuteczności leczenia [23].

Co więcej, wydaje się, że nie tylko wytrwałość w przyjmowaniu leków, lecz również zmienność w czasie naciężenia poszczególnych czynników ryzyka może wpływać na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych. Zwiększona zmienność ciśnienia tętniczego obserwowana z wizyty na wizytę wiąże się ze zwiększeniem ryzyka występowania powikłań, w tym szczególnie incydentów mózgowych [24]; podobną obserwację poczyniono w odniesieniu do wartości cholesterolu frakcji LDL. Duża zmienność jego stężenia wiąże się ze zwiększeniem liczby incydentów sercowo-naczyniowych [25].

Zmieniające się stężenie cholesterolu frakcji LDL może odzwierciedlać zmieniające się nasilenie pozostałych procesów podlegających modyfikacji. Statyny, wpływając na sztywność naczyniową i ciśnienie centralne, mogą oddziaływać na pojawienie się przerostu lewej komory, niewydolności serca czy niedokrwienia miokardium. Dodatkowo, przez swój wpływ na nasilenie zapalenia, mogą oddziaływać na zmniejszenie zmienności ciśnienia tętniczego, co zaobserwowano w „ramieniu lipidowym” badania ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial*) [26].

W świetle zaleceń zarówno PTNT, jak i Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (ESH, *European Society of Hypertension*), mówiących o konieczności równoczesnego korygowania wszystkich współistniejących czynników ryzyka, jak również mając na uwadze bardzo duże rozpowszechnienie i współwystępowanie nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, wydaje się celowym uwzględnienie w terapii preparatów łączonych leków

hipolipemizujących i hipotensyjnych, w tym połączenia rozuwastatyny z walsartanem w jednej tabletkie [10, 11].

ARGUMENTY NA RZEC STOSOWANIA POŁĄCZENIA ROZUWASTATYNY Z WALSARTANEM W CODZIENNEJ PRAKTYCE

Jednoczesne stosowanie walsartanu i rozuwastatyny umożliwia skuteczną kontrolę dwóch najczęściej występujących w populacji i współistniejących ze sobą czynników ry-

zyka odpowiedzialnych za znaczną część ryzyka sercowo-naczyniowego, pozwalając na uzyskanie synergistycznych korzyści w postaci:

- poprawy kontroli ciśnienia tętniczego;
- zwiększenia odsetka osób osiągniętych zakładane cele terapii zarówno hipolipemizującej, jak i hipotensyjnej;
- poprawy funkcji śródbłonna;
- obniżenia ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych.

Zastosowanie walsartanu i rozuwastatyny w postaci preparatu złożonego może poprawić stopień przestrzegania zaleceń lekarskich dzięki uproszczeniu schematu terapeutycznego i zmniejszeniu liczby przyjmowanych leków oraz synergii działania obu substancji. Należy podkreślić konieczność kontynuowania działań zmierzających do zwiększenia wykrywalności oraz skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego, jak i dyslipidemii.

PIŚMIENNICTWO

- Dalal J.J., Padmanabhan T.N.C., Jain P. i wsp. LIPITENSION: Interplay between dyslipidemia and hypertension. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16: 240–245.
- Tykowski A., Narkiewicz K., Gaciong Z. i wsp. 2015 guidelines for the management of hypertension. Recommendations of the Polish Society of Hypertension — short version. *Kardiologia Pol.* 2015; 73: 676–700.
- Viigimaa M., Erglis A., Latkovskis G. i wsp. Prevalence of dyslipidemia in statin-treated patients in the Baltic states (Estonia, Latvia, and Lithuania): Results of the Dyslipidemia International Study (DYSIS). *Medicina* 2014; 50: 44–53.
- Kotseva K., Wood D., De Backer G. i wsp.; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929–940.
- Graham I.M. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Eur. J. Gen. Pract.* 2006; 12: 148–155.
- Ridker P.M. From CRP to IL-6 to IL-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ. Res.* 2016; 118: 145–156.
- Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. i wsp. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2195–2207.
- Rodriguez-Portel M., Lerman L.O., Herrmann J. i wsp. Hypercholesterolemia and hypertension have synergistic deleterious effects on coronary endothelial function. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003; 23: 885.
- Versari D., Gossel M., Mannheim D. i wsp. Hypertension and hypercholesterolemia differentially affect the function and structure of pig carotid artery. *Hypertension* 2007; 50: 1063–1068.
- Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. i wsp. Comparison of the efficacy and safety of rosuvas-tatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am. J. Cardiol.* 2003; 92: 152–160.
- Adams S.P., Sekhon S.S., Wright J.M. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014: Cd010254.
- Jang J.-Y., Lee S.-H., Kim B.S. i wsp. Additive beneficial effects of valsartan combined with rosuvastatin in the treatment of hypercholesterolemic hypertensive patients. *Korean Circ. J.* 2015; 45: 225–233.
- Galindo-Ocana J., Bernabeu-Wittel M., Formiga F. i wsp. Effects of renin-angiotensin blockers/inhibitors and statins on mortality and functional impairment in poly-pathological patients. *Eur. J. Intern. Med.* 2012; 23: 179–184.
- Maejima Y., Nobori K., Ono Y. i wsp. Synergistic effect of combined HMG-CoA reductase inhibitor and angiotensin-II receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure: the HF-COSTAR trial. *Circ. J.* 2011; 75: 589–595.
- Bandosz P., O'Flaherty M., Drygas W. i wsp. Decline in mortality from coronary heart disease in Poland after socioeconomic transformation: modelling study. *BMJ* 2012; 344: d8136.
- Ference R.A., Ference T.B., Brook R.D. i wsp. A naturally randomized trial comparing the effect of long-term exposure to lower LDL-C, lower SBP, or both on the risk of cardiovascular disease. Dostępne na: http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2016/08/26/17/20/8am-mon-effect-of-long-term-exposure-to-lower-ldl-c-lower-sbp-or-both-on-the-risk-of-cvd-esc-2016?w_nav=LC2016. Data dostępu: 16.09.2016 r.
- Chapman R.H., Benner J.S., Petrilla A.A. i wsp. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 1147–1152.
- Benner J.S., Chapman R.H., Petrilla A.A. i wsp. Association between prescription bur-den and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2009; 66: 1471–1477.
- Chapman R.H., Petrilla A.A., Benner J.S., Schwartz J.S., Tang S.S. Predictors of adherence to concomitant antihypertensive and lipid-lowering medications in older adults: a retrospective, cohort study. *Drugs Aging* 2008; 25: 885–892.
- Agarwal S., Tang S.S., Rosenberg N. i wsp. Does synchronizing initiation of therapy affect adherence to concomitant use of antihypertensive and lipid-lowering therapy? *Am. J. Ther.* 2009; 16: 119–126.
- Hussein M.A., Chapman R.H., Benner J.S. i wsp. Does a single-pill antihypertensive/lipid-lowering regimen improve adherence in US managed care enrollees? A non-randomized, observational, retrospective study. *Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2010; 10: 193–202.
- Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin. Ther.* 2001; 23: 1296–1310.
- Saini S.D., Schoenfeld P., Kaulback K., Dubinsky M.C. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am. J. Manag. Care* 2009; 15: e22–e33.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. i wsp. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
- Bangalore S., Breazna A., Demicco D.A., Wun C.C., Messerli F.H. Visit-to-visit low-density lipoprotein cholesterol variability and risk of cardiovascular outcomes: Insights from the TNT trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65: 1539–1548.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. i wsp. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 469–480.